

⑩日本国特許庁
公開特許公報

⑪特許出願公開
昭52—139085

⑤Int. Cl.³ 識別記号 ⑥日本分類 庁内整理番号 ④公開 昭和52年(1977)11月19日
C 07 D 241/04 // 16 E 462 7138—44
A 61 K 31/495 A A H 30 G 133.4 6617—44 発明の数 2
30 H 111.5 5727—44 審査請求 未請求

(全 5 頁)

④2-アリルピペラジン誘導体およびその製造方法

⑦発明者 越中栄一
勝山市旭町2丁目6-3
同 小川信男
勝山市本町4丁目2-20
⑧出願人 北陸製薬株式会社
勝山市立川町1丁目3-14

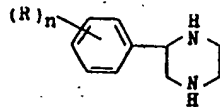
②特 願 昭51—53865
②出 願 昭51(1976)5月13日
⑦発明者 加藤日出男
勝山市元町1丁目11-27

明 細 書

1. 発明の名称 2-アリルピペラジン誘導体およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

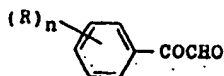
1. 一般式



(式中、nは1〜3を、Rはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基又はRが2個でメチレンジオキシ基を形成する、からなる群より選ばれた基を要す。)

で示される2-アリルピペラジン誘導体

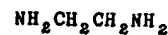
2. 一般式



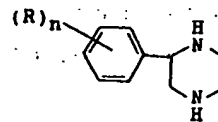
(式中、nは1〜3を、Rはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、

シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基又はRが2個でメチレンジオキシ基を形成する、からなる群より選ばれた基を要す。)

で示されるフェニルグリオキサール誘導体又はその水和物を式



で示されるエチレンジアミンの存在下還元し、又は所望により脱ベンジル化することを特徴とする一般式



(式中、nおよびRは前述と同意義を要す。)

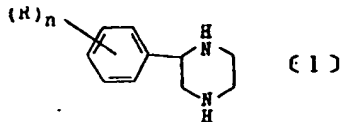
で示される2-アリルピペラジン誘導体の製造方法。

3. 還元剤として水素化ホウ素ナトリウム

(NaBH₄)を使用することを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の製造方法

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式I



式中、 n は $1 \sim 3$ を、 R はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基又は R が2個でメチレンジオキシ基を形成する、からなる群より選ばれた基を表わす。

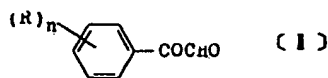
で示される2-アリルピペラジン誘導体およびその製造方法に関する。

2-フェニルピペラジンの製造方法については、ジャーナル オブ メディカル ケミストリー (J. Med. Chem.) 9巻 / 8 / 5頁 (1966)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) 69巻 854-5頁 (1947) に報告されているが、工程的に長い、操作が複雑である、反応収率が悪いという欠点を有していた。又、フェニル基に置換基を有する化合物については

- 3 -

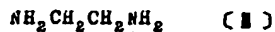
フェニル)-、2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-、2-(3-ヒドロキシフェニル)-、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン等があげられる。

本発明の一般式 I で示される化合物は次の一般式 I



(式中、 n および R は前述と同意義を表わす。)

で示されるフェニルグリオキサール誘導体又はその水和物を式 II



で示されるエチレンジアミンの存在下還元することにより製造される。又は必要に応じて脱ベンジル化することもできる。

更に詳しくは有機溶媒中、一般式 I で示される化合物と等モル又は過剰のエチレンジアミンとを混合させ次いで還元する。有機溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類

何ら配されていない。

そこで本発明者は研究の結果、フェニルグリオキサールをエチレンジアミンの存在下還元する方法を見出し本発明を完成した。本発明は2-フェニルピペラジンのみならず特にフェニル基に置換基を有している化合物が容易に製造できる点で優れている。

本発明において一般式 I で示される化合物としては例えば、

2-(2-クロロフェニル)-、2-(2-メトキシフェニル)-、2-(3-ベンジルオキシフェニル)-、2-(3-ニトロフェニル)-、2-(4-シアノフェニル)-、2-(4-フルオロフェニル)-、2-(4-トリル)-、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-、2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-、2-(3-プロモ-4-メトキシフェニル)-、2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-、2-(3, 5-ジベンジルオキシフェニル)-、2-(2, 3, 4-トリメトキシ

- 4 -

フェニル)-、2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-、2-(3-ヒドロキシフェニル)-、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン等があげられる。

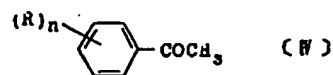
本発明の一般式 I で示される化合物は次の一般式 I

この際、温度は $0^\circ \sim$ 室温が好ましい。

この様に生成した2-アリルピペラジン誘導体のうちベンジルオキシ基を有する化合物は溶媒中例えばパラジウム-炭素 (pd-C) 等の触媒のもとで水素添加を行うことにより脱ベンジル化してヒドロキシ基に導くことができる。

ここに与えられた2-アリルピペラジン誘導体の2-アリル基は核磁気共鳴スペクトル (NMR) からエクアトリアル配位であることが確認された。

本発明の原料となつた一般式 I で示されるフェニルグリオキサール誘導体は次の一般式 II



で示されるアセトフェノン誘導体を二酸化セレ

ン (SeO_2) で酸化することにより容易に製造される。

本発明によつて製造される一般式 I で示される化合物は無機酸 (塩酸、硫酸、硝酸等) 又は有機酸 (シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸等) の鹽を用いて通常の方法により酸付加塩に導かれる。

本発明の一般式 I で示される化合物は鎮痛作用、中枢神経系作用、血管拡張作用、抗けいれん作用を有し医薬として、又これら作用を有する医薬の中間体として有用である。

以下本発明を実施例によつて説明する。

参考例 1

3-ベンジルオキシフェニルグリオキサール
二酸化セレン 2.4 g のジオキサン 50 ml および水 1.7 ml 溶液に 3'-ベンジルオキシアセトフェノン 4.5 g を加え、4 時間攪拌還流する。沈殿をろ去し、母液を減圧留去する。残渣をベンゼンに溶解し数回水洗する。ベンゼン層は脱水後、留去すると黄色液体のグリオキサールが

- 7 -

NMR (重クロロホルム中) τ : 8.25
(2H, 一重線, $\text{NH} \times 2$), 7.36 (1H, 二重線-二重線, $J = 1.25$; / 0 Hz, $\text{C}^3\text{-Hax}$), 7.3-6.8 (5H, 多重線, $\text{C}^5\text{-Heq}$, $\text{C}^6\text{-H}_2$, $\text{C}^6\text{-H}_2$), 6.3 / (1H, 二重線-二重線, $J = 10$; 3.5 Hz, $\text{C}^2\text{-Hax}$), 4.99 (2H, 一重線, Ph-CH_2)
Mass $\frac{m}{e}$: 268 (M^+), 225, 134 (base), 91, 44

実施例 2

2-(3, 4'-メチレンジオキシフェニル)
ピペラジン

3', 4'-メチレンジオキシアセトフェノンを参考例 1 と同様二酸化セレンで酸化して得られるグリオキサール・ H_2O 付加体 4.9 g をメタノール 40 ml に懸濁させ、攪拌下無水エチレンジアミン 1.8 g を加える。室温 30 分間放置後、氷冷下水酸化ホウ素ナトリウム 4.3 g を少量ずつ加える。加後一夜攪拌する。溶媒を留去した残渣に水を加えて溶かし、クロロホルム

定量的に得られる。

実施例 1

2-(3-ベンジルオキシフェニル)ピペラジン

上記グリオキサールをメタノール 80 ml およびベンゼン 30 ml に溶解し、攪拌下無水エチレンジアミン 2.5 g を加える。室温 30 分間攪拌後、氷冷下水酸化ホウ素ナトリウム 4.3 g を少量ずつ加える。加後、室温にて 1.5 時間攪拌する。溶媒を留去した残渣に水を加えて溶かし、クロロホルム抽出する。クロロホルム層は水洗、脱水する。

溶媒を留去した残渣をエタノールに溶解し、エーテル性塩酸で塩酸塩となし、水・エタノールから再結晶して融点 237-239° の目的物 2.7 g を得る。

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

理論値 C, 59.83; H, 4.50; N, 8.21

実験値 C, 59.59; H, 4.48; N, 8.03

遊離塩基 融点 52-54°

- 8 -

抽出する。クロロホルム層は水洗、脱水する。溶媒を留去した残渣を酢酸エチルから再結晶して、融点 26-28° の目的物 3.3 g を得る。

元素分析値 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$

理論値 C, 64.06; H, 6.84; N, 13.58

実験値 C, 63.80; H, 6.88; N, 13.81

3塩酸塩 融点 268-270° (分解)

NMR (重クロロホルム中) τ : 8.25

(2H, 一重線, $\text{NH} \times 2$) 7.40 (1H, 二重線-二重線, $J = 1.25$, / 0 Hz, $\text{C}^3\text{-Hax}$), 7.3-6.8 (5H, 多重線, $\text{C}^5\text{-Heq}$, $\text{C}^6\text{-H}_2$, $\text{C}^6\text{-H}_2$), 6.37 (1H, 二重線-二重線, $J = 10$; 3.5 Hz, $\text{C}^2\text{-Hax}$), 4.1 / (2H, 一重線, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 3.3-3.1 (3H, 多重線, Ar-H)

Mass $\frac{m}{e}$: 306 (M^+), 163 (base), 162, 44.

実施例 1 と同様の操作を行い次の化合物を得る。

- 9 -

- 737 -

- 10 -

- i) 2-(2-クロロフェニル)ピペラジン
 2塩酸塩：融点 279-282°
- ii) 2-(3-メトキシフェニル)ピペラジン
 融点 74-75°
 2塩酸塩：融点 283-285° (分解)
- iii) 2-(3-ニトロフェニル)ピペラジン
 融点 81-83°
 2塩酸塩：融点 258-262° (分解)
- iv) 2-(4-トリル)ピペラジン
 融点 97°、2塩酸塩：融点 300° 以上
- v) 2-(4-フルオロフェニル)ピペラジン
 融点 110-112°
 2塩酸塩：融点 300° 以上
- vi) 2-(4-シアノフェニル)ピペラジン
 融点 106-108°
 2塩酸塩：融点 274-277° (分解)
- vii) 2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)ピペラジン
 融点 72-73°
 2塩酸塩：融点 267-270° (分解)

- 11 -

実施例 3

2-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン
 ・2塩酸塩
 2-(3-ベンジルオキシフェニル)ピペラジン・2塩酸塩 20g を水 100ml に溶かし、5g パラジウム炭素 500mg を触媒として加圧加温 (50°) 下で 4 時間水素添加する。触媒を除去した後、溶液を留去した残渣を水-エタノールから再結晶して融点 260-264° (分解) の目的物 1.4g を得る。
 Mass % : 17.8 (H⁺), 13.5, 13.4, 44.38, 3.6

実施例 3 と同様の操作により次の化合物を得る。

- xiii) 2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ピペラジン・2塩酸塩
 融点 264-266° (分解)

- viii) 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピペラジン
 融点 44-46°
 2塩酸塩：融点 266-268° (分解)

- ix) 2-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)ピペラジン
 融点 95-97°
 2塩酸塩：融点 259-261° (分解)

- x) 2-(3, 5-ジベンジルオキシフェニル)ピペラジン
 融点 97-98°
 2塩酸塩：融点 232-234°

- xi) 2-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)ピペラジン
 融点 63°
 2塩酸塩：融点 255-258° (分解)

- xii) 2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピペラジン
 融点 93°
 2塩酸塩：融点 270-273° (分解)

- 12 -

手続補正書

昭和 51 年 9 月 13 日

特許庁長官 片山石郎 殿

- 1 事件の表示 昭和 51 年 特許願第 53865 号
 2 発明の名称 2-アリアルピペラジン誘導体およびその製造方法

3 補正する者

事件との関係 特許出願人

住 所 福井県勝山市立川町/丁目 3-1/4
 北陸製薬株式会社
 氏 名 伊藤 健二
 代表取締役

4 補正命令の日付

自 発

5 補正により増加する発明の数

ナ ン

6 補正の対象

明細書 発明の詳細な説明の欄



2 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

(1) 明細書第 / 2 頁 (xii) の次に以下の文章を挿入する。

xiii) 2-(2-ベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $91.5 \sim 92.5^{\circ}$

2 塩酸塩：融点 $232 \sim 234^{\circ}$

xiv) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $125.5 \sim 127^{\circ}$

2 塩酸塩：融点 $244 \sim 246^{\circ}$ (分解)

xv) 2-(2,4-ジベンジルオキシフェニル)ビベラジン

2 塩酸塩：融点 $237 \sim 240^{\circ}$

xvi) 2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $83 \sim 84.5^{\circ}$

2 塩酸塩：融点 $224 \sim 246^{\circ}$

xvii) 2-(3,4,5-トリベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $91 \sim 93^{\circ}$

特開 昭52-139085 (5)

2 塩酸塩：融点 $222 \sim 226^{\circ}$

(2) 明細書第 / 3 頁下 3 行目

xiii) を xviii) に訂正する。

(3) 明細書第 / 3 頁 上記(2)で訂正した xviii) の次に以下文章を挿入する。

xix) 2-(2-ヒドロキシフェニル)ビベラジン

2 塩酸塩：融点 $232 \sim 234^{\circ}$ (分解)

xx) 2-(4-ヒドロキシフェニル)ビベラジン

2 塩酸塩：融点 $258 \sim 260^{\circ}$ (分解)

xxi) 2-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ビベラジン

2 塩酸塩：融点 $251 \sim 255^{\circ}$ (分解)

xxii) 2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ビベラジン

2 塩酸塩：融点 $251 \sim 254^{\circ}$ (分解)

xxiii) 2-(3,4,5-トリヒドロキシフェニル)ビベラジン

2 塩酸塩：融点 $276 \sim 280^{\circ}$ (分解)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.